

Új formulálási stratégiák a porinhalációs készítmények előállításában

Chvatal Anita, Benke Edit, Szabóné Révész Piroska, Ambrus Rita

Bevezetés

Az elmúlt években a hagyományos túlnyomásos aeroszolok mellett a száraz porinhalációs készítmények (DPI, *dry powder inhaler*) előállítása és fejlesztése került előtérbe. Térhódításuk nemcsak a kiemelkedő stabilitásuknak, hanem kedvező előállítási költségüknek és kényelmes, könnyen elsajátítható alkalmazhatóságuknak köszönhető. Számos készítmény van forgalomban, főként asztma és COPD (*chronic obstructive pulmonary disease*, krónikus obstruktív tüdőbetegség) lokális kezelésére [1].

A DPI készítmények nem tartalmaznak semmilyen hajtógázt (úgynevezett passzív rendszerek), a hatóanyag finom porát a belégzési levegőáram hozza mozgásba és juttatja a légutakba. A légzőrendszerbe bekerülő részecskék különböző mechanizmussal deponálódnak (DE, depozíció mechanizmusok) a tüdő egyes szakaszain. A légúti generációnkénti eltérő, de egymást átfedő mechanizmusok az impaktáció, a hatékony gyógyszerbevitel szempontjából meghatározó szedimentáció és a diffúzió (**1. ábra**). Az impaktáció (DE_{im} , tehetetlen ütközés) folyamán, az $5\ \mu m$ feletti részecskék tehetetlenségükből adódóan, nem követik a levegőáram egyenes vonalú mozgását, egyenesen előre haladnak. Ez a folyamat ahhoz vezet, hogy kitapadnak a legelső helyen, ahol a levegőáram érintkezik a

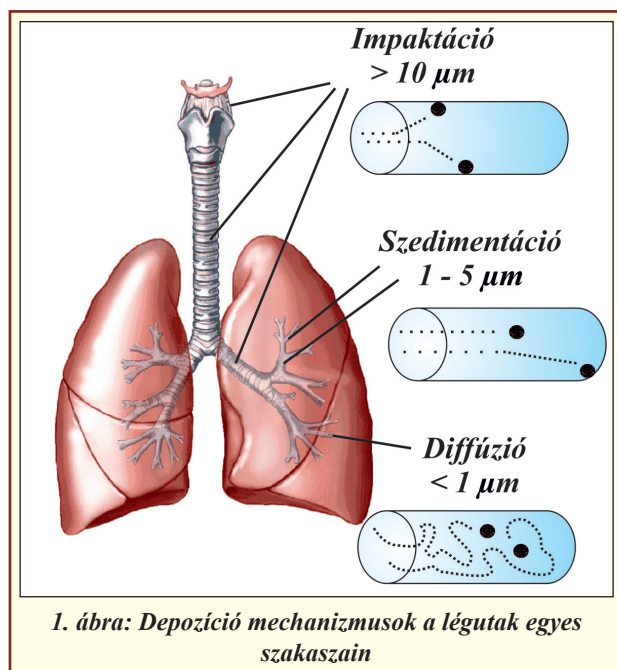
légutak falával: a szájüregben és a garatban. A szedimentáció (DE_{sed} , gravitációs kiülepedés) a föld gravitációs erejéből adódik és leginkább az $1-5\ \mu m$ részecské mérettartományban érvényesül, amely a hatékony gyógyszer inhaláció legfontosabb mechanizmusa. Az ennél kisebb részecskék diffúziós ülepedése (DE_{diff} , diffúziós ülepedés) a Brown-mozgáson alapszik. Az aeroszol részecskéi a levegő gáz molekuláival ütköznek, amely kiszámíthatatlan és egyenetlen vonalú mozgást eredményez. A részecskék így nehezebben tapadnak ki, „össze-vissza” mozgásban maradnak, végül kilégzésre kerülnek [2].

A legtöbb forgalomban lévő készítmény *hordozó alapú*, ami azt jelenti, hogy a hatóanyag szemcsék egy inert hordozó felületén helyezkednek el. A megfelelő belégzési manőver elengedhetetlen az optimális tüdő depozíció eléréséhez, hiszen csak a kellően erős belégzés szakítja le a hatóanyagot a hordozó felületéről. A kelleténél gyengébb belégzés esetén a hatóanyag a hordozó felületén maradván nem éri el a hatás helyét, amely a DPI készítmények legnagyobb hátránya. Korábbi vizsgálatok már igazolták, hogy a légzőszervi problémákkal küzdő betegek közel fele nem képes az inhalációs gyógyszert megfelelő hatékonysággal belelegezni, amelyben közrejátszik az inhalátor kialakítása és a hatóanyag hagyományos formulálási módja is [3].

Ennélfogva a gyógyszer technológia fontos feladata olyan *új típusú DPI rendszerek* fejlesztése, amelyek nem igényelnek nagyméretű hordozórendszereket és gyengébb légzési funkciók mellett is magas százaléku tüdődepozíciót eredményeznek.

A hordozókkal és különböző segédanyagokkal történő formulálási lehetőségek részletesebb csoportosítását már bemutattuk, a Gyógyszerészetben (2014) megjelent továbbképző közleményünkben, „*Porinhalációs készítmények formulálásának lehetőségei és gyógyszerforma vizsgálata*” címmel [4].

Jelen közlemény célja bemutatni azokat az új formulálási stratégiákat, amelyek kiküszöbölik a nagyméretű hordozóanyagok okozta problémákat és jó aerodinamikai tulajdonságokkal rendelkező, megnövelt hatékonyságú készítményeket eredményeznek. Az innovatív technológiai megoldásokkal nemcsak hatékonyabb lokális kezelés érhető el, hanem különböző betegségek szisztémás (pl. cukorbetegség, hormonzavarok) kezelésére, más esetben célzott terápiájára (pl. kissejtes és nem kissejtes tüdőrák) is lehetőséget ad.



I. táblázat

DPI előállítási technológiák jellemzői		
Eljárások	Előnyök	Hátrányok
Porlasztva szárítás	<ul style="list-style-type: none"> ✓ automatizálható ✓ reprodukálható ✓ gyors, egyszerű eljárás ✓ költséghatékony ✓ egy lépéses technológia ✓ szabályozható morfológia, méret, sűrűség 	<ul style="list-style-type: none"> × amorfizálódás × nagy hőhatás
Porlasztva-fagyasztva szárítás	<ul style="list-style-type: none"> ✓ hőérzékeny anyagok is feldolgozhatóak ✓ szabályozható méret ✓ pórusos, kis sűrűségű termék ✓ egyenetlen felszín 	<ul style="list-style-type: none"> × nagyobb költségek × bonyolult felépítésű rendszer × több lépéses technológia × dehidratáció × amorfizálódás × nehezen kezelhető, rideg termék × időigényes
Szuperkritikus-fluid technológia	<ul style="list-style-type: none"> ✓ szűk szemcseméret eloszlás ✓ polimorfia nem jellemző ✓ változatos morfológia ✓ gyors eljárás ✓ kíméletes 	<ul style="list-style-type: none"> × magasabb költségek × amorfizálódás × kis teljesítmény, alacsony kitermelés

DPI készítmények előállítási eljárásai

Az utóbbi években a leépítő (dezintegráló) száraz por előállítási módszerek mellett, három alapvető felépítő (integráló) eljárás terjedt el mind az iparban, mind a kutatómunkák során. Ez utóbbi esetben a porlasztva szárítás (SPD, *Spray drying*), a porlasztva-fagyasztva szárítás (SFD, *Spray-freeze drying*) és a szuperkritikus fluid technológia (SCF, *Supercritical-fluid technology*) előnyös tulajdonságai lehetővé teszik a DPI készítmények mikronizálásának optimalizálását (**I. táblázat**) [5].

Porlasztva szárítás

A porlasztva szárítás az iparban régóta és széles körben alkalmazott „por” formájú élelmiszerek és gyógyszerkészítmények előállításának közkezdelt módszere. A feldolgozandó termék egy fúvókában találkozik a sűrített levegővel, amely apró cseppekre porlasztja, majd a forró levegő pillanatszerűen megszáritja. A keletkező részecskék továbbhaladnak a kis ciklonokba, ahol még veszítenek esetleges nedvességtartalmukból, majd a száraz végtermék egy gyűjtő tartályba hullik. Ennek mérete és morfológiája a szárítási paraméterek (mint például a szárítási hőmérséklet, szárító levegő áramlási sebessége, folyadékadagolás sebessége, kiindulási folyadék koncentrációja) optimális megválasztásával szabályozható [6].

A legújabb fejlesztés a nano-porlasztva szárító készülék, amellyel szub-mikrométeres (0,3-5 μm), szűk méreteloszlású termékek is előállíthatóak, míg a klaszikus porlasztóval 1-25 μm -es tartomány érhető el. A piezoelektromos elv alapján működő készülék egy acél membránon keresztül áramoltatva formálja csep-

pekké a porlasztandó folyadékot, amelyek a forró levegőben megszáradnak. A készülékben a minta csak nagyon rövid ideig érintkezik a meleg levegővel, így hőérzékeny anyagok roncsolásmentes porlasztására is alkalmas. A szárított terméket egy elektromos gyűjtő fogja fel, megvalósítva ezzel a nanoméretű részecskék biztonságos összegyűjtését. A nano-porlasztóval nagyobb kitermelési százalék és pontosabb méreteloszlás érhető el, mint a hagyományos porlasztva szárítással [7].

A porlasztva szárítás kifejezetten alkalmas DPI készítmények előállítására, hiszen kedvező morfológiájú, kis sűrűségű, porózus szerkezetű részecskék nyerhetőek, amelyek jobb aerodinamikai tulajdonságokkal rendelkeznek. Leginkább ezt az eljárást alkalmazzák hatóanyagok mikronizálására, különös tekintettel a forgalomban lévő DPI készítmények gyártásánál, illetve a kisebb mintaigényű kutatómunkák esetében.

Porlasztva-fagyasztva szárítás

A fagyasztva-száritás (más néven liofilezés vagy kriodehidráció) a gyógyszeriparban elsősorban porampullák előállítására, hőre vagy oxidációra érzékeny hatóanyagok kíméletes szárítására alkalmazott technológia. Az SFD művelet első lépése a hatóanyagot tartalmazó oldat cseppekre porlasztása, normál légköri nyomáson történő gyors megfagyasztása, majd ezt követi az eutektikus pont alatt tartott szilárd mintából az oldószer eltávolítása szublimálással. Leginkább nagy molekulatömegű hatóanyagok (celecoxib-acetát) és hőérzékeny fehérjék (inzulin, humán rekombináns dezoxiribonukleáz, anti-IgE monoklonális antitest) kíméletes szárítására alkalmazzák [8].

Szuperkritikus-fluid technológia

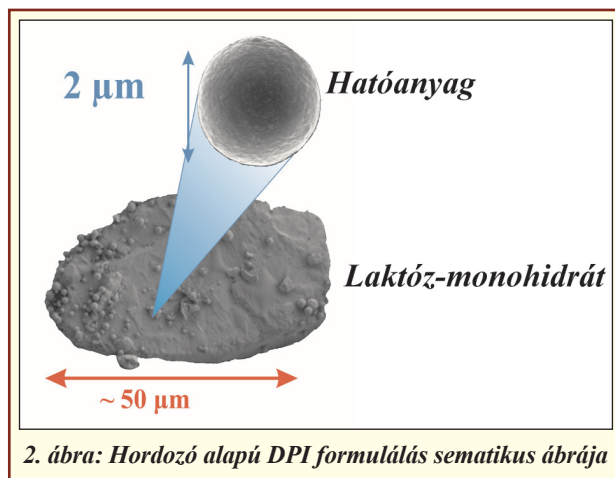
A szuperkritikus-fluid technológia (SCF, *supercritical-fluids*) új lehetőséget kínál mikro- és nanoméretű hatóanyagok előállítására. A szárításhoz szuperkritikus fluidumot alkalmaznak, amely a kritikus hőmérsékleten és nyomásértéken összenyomva homogén átmenetet képez a gáz és a folyékony halmazállapot között. Legelterjedtebben alkalmazott szuperkritikus fluidum a CO_2 (scCO_2), amely nem káros az emberi szervezetre, nagy sűrűsége miatt sok anyagot képes jól oldani és nem utolsó sorban könnyen beszerezhető, olcsó oldószer. Alacsony a kritikus hőmérséklete ($31,1^\circ\text{C}$) és a kritikus nyomása (73 bar), így nem károsítja a kezelt anyagot [9].

Leginkább hőérzékeny fehérjék és peptidek (pl.: inzulin, ciklosporin), de egyéb antiasztmatikum (pl. terbutalin, flutikazon, fenoterol) előállításánál is előfordul a SCF technológia. A szárított szemcsék elektrosztatikus feltöltődése elhanyagolható a többi eljárással szemben, a részecskeméret és morfológia nagyon változatos és csak a kritikus paraméterek megfelelő megválasztásával nyerhető belélegezhető termék [10].

DPI rendszerek formulálási lehetőségei

Hordozó alapú DPI rendszerek

A klasszikus értelemben vett hordozó alapú formulálásnál laktóz-monohidrát (egyes esetekben mannit, trehalóz, szorbit) felületére viszik fel a hatóanyag kristályokat egyszerű fizikai keverék képzésével [11]. Másodlagos kötőerő (Van der Waals) tartja a hatóanyagot a hordozó felületén és engedi leszakadni a belégzés hatására (**II. táblázat**). Túl erős kapcsolat esetén a hatóanyag a hordozó felületén maradva kitapad a felső légutakban, csökkentve ezzel a hatékonyságot (**2. ábra**) [12]. Hasonlóképpen csökkenti a hatóanyag-szemcsék leszakadását a gyenge belégzés is, így a megfelelő depozícióhoz elengedhetetlen az előírt légzési manőver betartása.



2. ábra: Hordozó alapú DPI formulálás sematikus ábrája

Új generációs DPI rendszerek

Az új típusú formulálások esetében nincs szükség külön nagyméretű hordozóra. A készítmények előállítása során a hatóanyagot a segédanyagokkal formulálva alakítható ki a pulmonális bevitelre alkalmas forma, amely eljuttatható a tüdő megfelelő szegmenseibe [13].

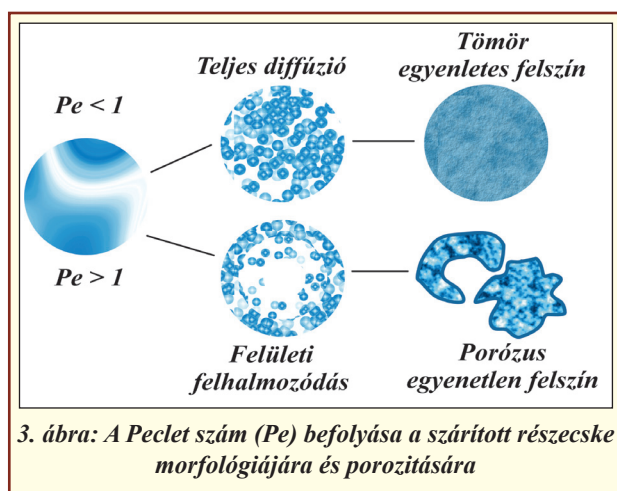
A legújabb formulálási stratégiák és összetett hordozórendszerek fejlesztésének elsődleges célja a jó aerodinamikai tulajdonságokkal rendelkező „laktózmentes” készítmény kialakítása, amelyekkel magasabb százaléku tüdődepozíció és csökkent felsőlégúti kitapadás érhető el. További cél a hatóanyag targetálása: olyan könnyen irányítható DPI rendszerek kialakítása, amelyek csak adott fiziológiai körülmények között, meghatározott tüdőszegmensekben deponálódnak és fejtik ki hatásukat. Ezek megvalósítására 3 fő szempontot kell figyelembe venni a DPI részecskék formulálása során [14]:

- geometriai és aerodinamikai átmérő,
- morfológia és
- sűrűség.

A Gyógyszerkönyv meghatározza a DPI készítmények legfontosabb kritériumát, így az átlagos szemcseméretnek $1\text{--}5\text{ }\mu\text{m}$ közzé kell esnie, hogy megfelelő legyen a tüdődepozíció. A belélegzés során a geometriai átmérő változhat, a keletkező turbulens levegőáram hatására a részecskék aggregálódhatnak vagy töredezhetnek. Az inhalált részecske valódi méretének megállapítására alkalmas az aerodinamikai átmérő (MMAD, *mass median aerodynamic diameter*), amely annak az egységnyi tömegű és sűrűségű, közel szférikus részecskének az átlagos átmérőjét adja meg, amely az $1\text{--}5\text{ }\mu\text{m}$ -es tartományba esik. Annak ellenére, hogy a geometriai átmérő nagyobb a megengedettnél, még lehet magas százaléku tüdő depozíciója a készítménynek, ha az MMAD az optimális tartományba esik [15]. Az MMAD mérete nagyban befolyásolható a morfológia és a sűrűség változtatásával. A közel szférikus alak elengedhetetlen, hiszen sokkal könnyebben követi a levegőáram útját az alsóbb légutakig, mint egy hosszú, asszimmetrikus részecske.

A fent említett MMAD érték 1 g/cm^3 esetén érvényes, ebből adódóan a sűrűség változtatásával jól tervezhető a részecskék aerodinamikája. Jobb áramlási tulajdonságokkal rendelkeznek a kis sűrűségű DPI készítmények. 1 g/cm^3 -nél kisebb szemcseméretű részecskék állíthatók elő üreges, porózus szerkezet kialakításával, amellyel könnyebben szabályozható a részecske lejutása az alsóbb légutakba. A kisebb sűrűségű részecskének gyengébb levegőáram kell a tüdőbe jutáshoz. Annak megállapítására, hogy egy összetétel mennyire hajlamos üreges szerkezet kialakítására, a következő összefüggéssel leírható Peclet szám (Pe) alkalmas [6]:

$$Pe = R^2/t_d \cdot D,$$

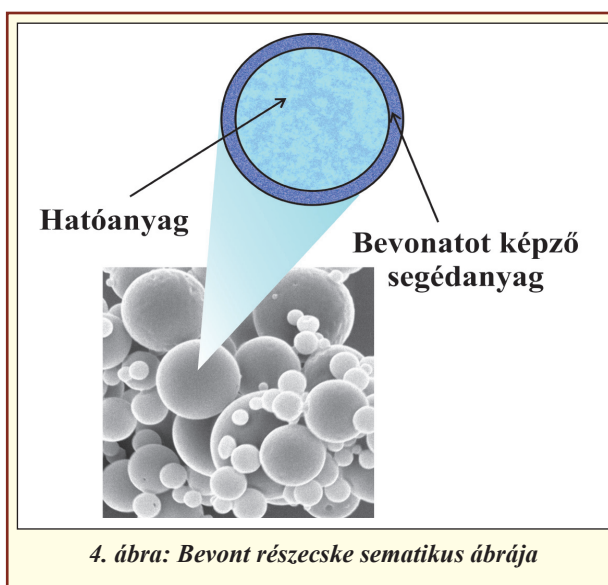


ahol R a porlasztott, még nedves csepp átmérője, t_d a csepp száradásához szükséges idő és D az anyag diffúziós koeficiense. $Pe > 1$ esetén az anyagok diffúziós koeficiense kicsi, a hőáramlással cseppfelszín közelébe került részecskék, molekulák (a pillanatszerű szárítás alatt) nem képesek a centrum felé diffundálni olyan mértékben, hogy egységes, tömör szerkezetet alakítsanak ki. A felszínen felhalmozódott partikulumok, a folyamat előrehaladtával megszáradnak és kérget képeznek a kis sűrűségű, belül üreges tér körül. Amikor a szilárd héj nem képes követni a még száradó belső tér hőmozgását, egyenetlen felszín vagy kagyló forma alakul ki (3. ábra). Magas Pe számmal rendelkező anyagok a fehérjék, peptidek és polimerek (pl.: immunoglobulin, humán rekombináns növekedési hormon, enzimek, cetorelix, inzulin, leucin). Ha $Pe < 1$, akkor a nagy diffúziós koeficiens következtében az anyag gyorsan diffundál a cseppek belül és száradáskor tömör, egységes belső szerkezet alakul ki. A diffúziós koeficiens változhat a száradás során, attól függően, hogy milyen a kiindulási anyag koncentrációja és az oldószer összetétele, így a Pe szám nem állandó érték egy adott anyagra vonatkozóan. Azok a segédanyagok rendelkeznek ilyen Pe módosító tulajdonsággal, amelyek hajlamosak kristályosodásra vagy folyadék-kristály képzésre (aminosavak pl.: leucin és kisebb peptidek), így alkalmazásukkal módosítható a termék morfológiája és sűrűsége.

Több technológiai megoldás létezik az aerodinamikai tulajdonságok optimalizálására, amelyekkel növelhető a gyógyszer hatékonysága, csökkenthetőek a felsőlégúti kitapadás okozta mellékhatások (pl.: orális candidiasis, nyálkahártya irritáció) és szabályozható a gyógyszer hatása [13]. A felhasznált segédanyagok és formulálási stratégiák alapján a II. táblázatban feltüntetett új generációs DPI készítmények közül, a legfontosabbak ismertetésére kerül sor.

1. Bevont részecskék

A hordozómentes formulálás egyik típusa külső bevo-

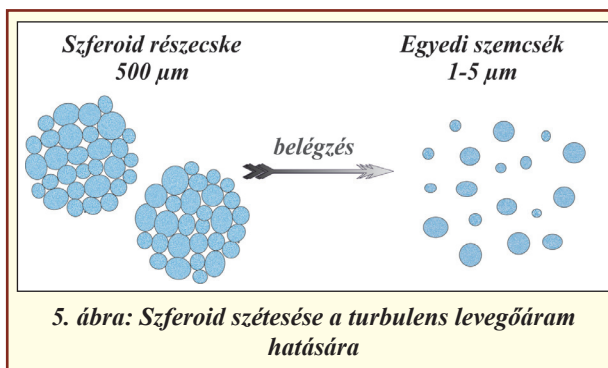


nat képzése a hatóanyag körül. Leggyakrabban aminosavakat (L-leucin, D-leucin) alkalmaznak bevonatként, amelyek csökkentik a töltési sűrűséget és javítják a részecskék áramlási tulajdonságát [4]. További előnyük, hogy csökkentik a DPI higroszkópitást, mindezzel növelve az *in vivo* kitapadást. Bevonásra kiválóan alkalmazható a porlasztva szárítás, amellyel homodiszperz és azonos morfológiájú szférikus termékek nyerhetők (4. ábra).

A kutatócsoportok olyan innovatív ko-porlasztós technológiát alkalmaznak bevonásra, ahol a részecske magját rossz vízzoldékonyságú hatóanyag képi, míg a burkot hidrofil (pl.: poli-vinil-alkohol és poliszorbát) segédanyagok kombinációja alkotja [31]. Nagyszámú hatóanyag formulálása esetében (szalbutamol-szulfát, fludrokortizon) alkalmaztak sikeres bevonást, de még nincsenek forgalomban készítmények ilyen technológiával [13].


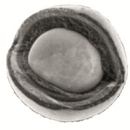

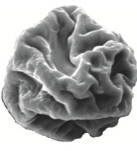

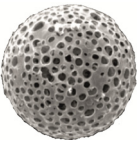

2. Szferoidok

A közel 500 μm geometriai átmérőjű szferoidokat mikronizált részecskék kontrollált aggregációjával állítják elő. A nagy méret miatt kisebb az adhézió a molekulák között, ezáltal jobban megőrzik individualitásukat a szferoid rendszerek és könnyebben kezelhető-



II. táblázat

DPI rendszerek osztályozása a formulálás szerint

	Morfológia	Habitus	Előállítási technológia	Jellemző segédanyagok	Hatóanyagok
Hordozó alapú hagyományos formulálás					
hatóanyag + hordozó + segédanyag keveréke		50-60 µm-es kristályos hordozó felületén 1-5 µm-es, közel szférikus, tömör szerkezetű hatóanyag szemcsék	hatóanyag mikronizálása (pl.: örlés, porlasztva szárítás, fagyasztva szárítás, majd egyszerű fizikai keverés a hordozóval	hordozó: laktózonohidrá, mannit, trehalóz felületi tapadást erősítő magnézium-sztearát	anti-asztmatikumok, hörgőtágítók (pl.: formoterol, terbutalin, budesonid)
Hordozómentes, új generációs formulálás					
1. Bevont részecskék		szférikus, 1-5 µm-es, réteges szerkezet	porlasztva-szárítás (ko-porlasztás)	bevonószer (pl.: L-leucin, D-leucin, mannit, poli-vinil-alkohol)	szalbutamol-szulfát, fludrokortizon [33]
2. Szferoidok		közel 500 µm szférikus, 1-5 µm-es szemcsékből felépülő szerkezet	mikronizált részecskék (porlasztva-szárítás) kontrollált aglomerációja	egyedi szemcséket összetartó laktózonohidrá	budesonid, formoterol, terbutalin, nátrium-kromoglikát, mometazon-fumarát [16]
3. PulmoSol®		1-5 µm, szférikus, egyenetlen felszínű, kis sűrűségű szerkezet	hatóanyag oldatának porlasztva-szárítása	hatóanyag mátrix mannitol, glicerin, stabilizáló nátrium-citrát	inzulin [17]
4. Technosphere®		1-2 µm, közel szférikus	porlasztva-szárítás	hordozórendszer FDKP (diketopiperazin-fumarát)	inzulin [18]
5. Pórusos részecskék		10-15 µm, szférikus, közel 0,5 g/cm³, porózus szerkezet	v/o/v emulzió porlasztva szárítása	pórusképző (pl.: ammónium-karbonát), pórus stabilizátor (PLGA, PEG	szalbutamol-szulfát [19], heparin [20], celecoxib [21] doxorubicin [22] tobramicin [23], ciprofloxacin [24], szalbutamol [25], immunoglobulinok [26]
6. Nanoszerkezetű mikrorészecskék		nano méretű hatóanyag-szemcsékből felépülő 5-10 µm-es mikrorészecskék, esetenként belső üreggel (Trojan-részecske)	nanoszuszpenzió porlasztva szárítása, nanoliposzóma porlasztva, porlasztva-fagyasztva szárítása	nano-rendszer stabilizáló hordozórendszer váz: polimer (pl. PLGA, PEG)	dapsone [27] rifampicin [28] ciprofloxacin [29], kalcitonin [30]

ek a gyártás folyamán. A belégzéskor felszakadnak a szferoidokat egybentartó erők és mikrométeres (1-5 µm) alkotóikra esnek szét, ezáltal biztosított a megfelelő tüdődepozíció. Egyik hátránya lehet a formulálásnak, hogy a turbulens levegőáramlás nem egységesen szakítja fel a szerkezetet és a töredezett részecskék széles méreteloszlással rendelkeznek (5. ábra). A szferoidok alkalmazása igen elterjedt a klinikumban, hiszen a jó aerodinamikai tulajdonságot biztosító,

szférikus morfológiával rendelkeznek a belélegzett egyedi szemcsék [32].

3. PulmoSol™ technológia

PulmoSol™ technológiával üreges, kis sűrűségű, 5 µm-nél kisebb egyedi részecskék nyerhetőek. A technológia lényege, hogy a humán rekombináns inzulint tartalmazó oldatot porlasztva szárítják, a jellegzetes for-

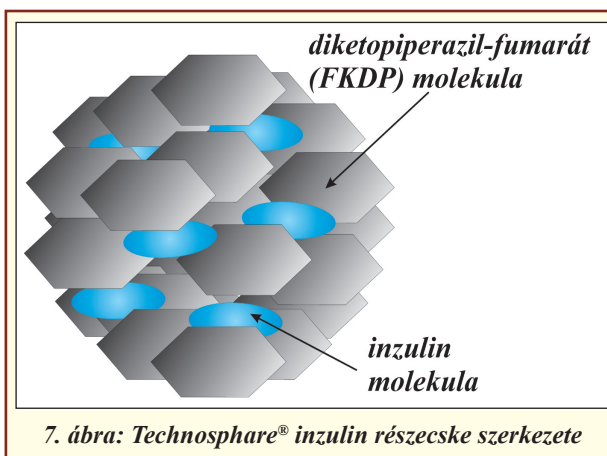
mát kialakító segédanyagok alkalmazásával (mannit, glicerín, nátrium-citrát). A párolgás a csepp telített gőzfázisából indul meg, amely egy külső réteget alakít ki annak felszínén. A szárítás előrehaladtával a kéreg nem képes követni a száradó csepp zsugorodását, így módon különböző morfológiájú „gidres-gödrös” felszínű, kiváló aerodinamikai tulajdonságú részecskék keletkeznek [13].

Ilyen technológiával készült az első inzulin tartalmú száraz porinhalációs készítmény, az Exubera®, amelyet 2006-ban hoztak forgalomba. Az optimalizált formulálásnak köszönhetően a szemcsék gyorsan oldódtak a tüdőfolyadékban és kellő hatékonyságúnak mutatkoztak a klinikai vizsgálatokban. Az Exubera®-át azonban a nehézkesen alkalmazható, nagy méretű inhalátor és kedvezőtlen mellékhatás profil miatt hamar visszavonták [17].

4. Technosphere® technológia

Az Exubera® 2007-es forgalomból való kivonása után további próbálkozások születtek az inzulin tüdön keresztüli alkalmazására, hiszen a tüdő gazdag érhálózattal rendelkező nagy felülete lehetőséget ad a gyors hatáskifejtésre és a non-invazív gyógyszerbevitelre. Jelenleg az FDA elbírálása alatt álló AFREZZA™ (Technosphere® inzulin), a fentebb említett DPI készítmény hátrányait és nehézségeit kiküszöböli (6. ábra). Az AFREZZA™ gyors hatású, rövid hatástartamú porinhalációs inzulin készítmény, amely az 1-es és 2-es típusú diabéteszes betegek étkezés utáni vércukorszintjét szabályozza [18].

A kedvező farmakokinetikai profilt és tolerálhatóságot a Technosphere® szerkezet fő vázát képző diketopiperazin-fumarát (FKDP) molekula biztosítja. Alacsony pH értéken ($\text{pH} < 6$) hexagonális síkba rendeződik, amelyeket hidrogénkötések tartanak össze. A nagy felületű síkok között kialakuló intramolekuláris



üreges képesek makromolekulák bezárására, így megfelelő hordozórendszerként szolgál az inzulin számára (7. ábra). Az átlagosan 2-3 μm aerodinamikai átmérőjű részecskék az alsóbb tüdő szegmensekbe kerülve beoldódnak a tüdőfolyadékba, majd szinte rögtön a keringésbe kerülnek. Az önrendeződő FKDP szövetei pH-n szétesik, a hatás helyén elengedi a hatóanyagot, majd metabolizáció nélkül percekben belül kiürül a vésén keresztül [13].

5. Porózus részecskék formulálása

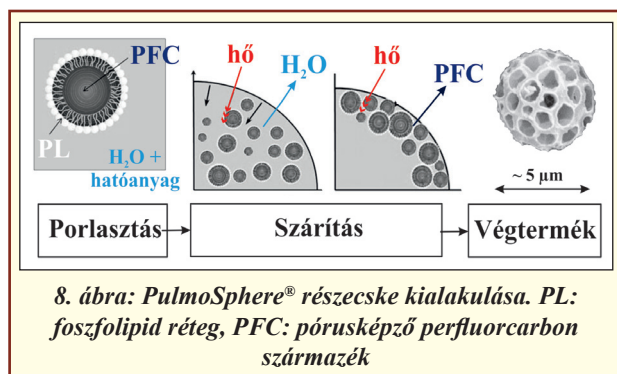
A belélegzett részecskék valós méretét, az átlagos aerodinamikai átmérőt (MMAD) nagyban befolyásolja a levegőáram erőssége mellett, a szemcsék morfológiája és sűrűsége. A kiváló áramlás biztosításának egyik módszere a kis sűrűségű, porózus részecskék formulálása, különböző segédanyagokkal és előállítási technológiákkal, amelyekkel növelhető a tüdődepozíció, így a készítmény hatékonysága.

A nagy pórusos részecskék (LPPs, *large porous particles*) elnevezés is jól mutatja az egyes szemcsék lyukacsos üregekkel kitöltött szerkezetét. A közel 10-15 μm geometriai átmérőjű részecskéket hatalmas üregek teszik porózussá, ezzel csökkentve a sűrűségét és javítva az áramlási tulajdonságait. Az átlagosan 0,05 g/cm^3 sűrűség biztosítja a részecskék lejutását egészen a bronchiális, acináris területig. Ezenfelül, a nagy részecskeméret megakadályozza, hogy a makrofágok bekebelezzék a belélegzett port, amely a készítmény hosszabb benntartózkodását biztosítja [33].

Az LPP előállítása összetett emulzióból (v/o/v) indul ki. A belső vizes fázis tartalmazza a hatóanyagot, a külső fázisban szerves oldószer és különböző segédanyagok találhatók. A szilárd forma kialakítása történhet porlasztva vagy fagyasztva szárítással egyaránt [34]. Az illékony oldószer gyors elpárologtatása után megmaradt pórusok polimerekkel (PLGA, PEG) stabilizálhatóak. Különböző hatóanyagok, mint például inzulin, növekedési hormon, heparin, albuterol szulfát, para-aminoszalicilsav, levodopa formulálásának kutatása folyik LPP technológia alkalmazásával [35, 20].



6. ábra: Az Exubera® (bal) és az AFREZZA™ (jobb) inzulin tartalmú porinhalációs készítmények. A compliance szempontjából nagyon fontos volt egy hordozható, könnyen alkalmazható inhalátor kialakítása

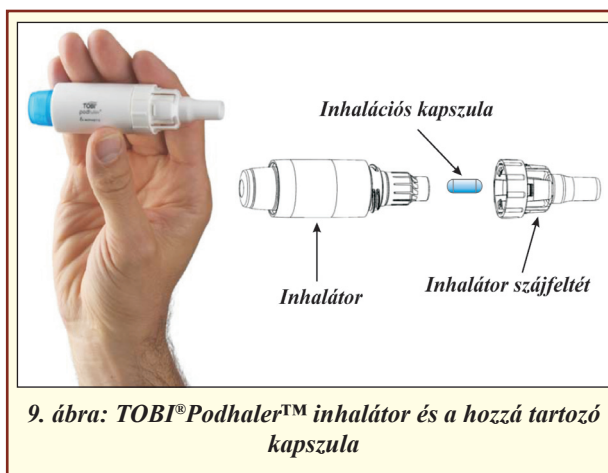


Az LPP részecskékhez hasonlóan a *PulmoSphere®* technológia is kis sűrűségű, porózus szerkezetű részecskék előállítását jelenti, elsősorban porlasztva szárítással állíthatók elő [36]. A módszer sajátossága, hogy a porlasztás o/v emulzióból történik, amely az LPP szerkezetnél kisebb geometriai átmérőjű, szivacsos szerkezetű részecskéket eredményez. A hatóanyag és az emulziót stabilizáló segédanyag (pl.: foszfatidilkolin) a vizes fázisban oldott formában van. Az olajos fázisban a részecske jellegzetes formáját kialakító, pórusképző perfluorokarbon származékot alkalmaznak. A keletkezett pórusok a fluorokarbon elpárolgása során jönnek létre, amelyek kis sűrűséget kölcsönöznek a részecskéknek (**8. ábra**).

Az egyes *PulmoSphere®* részecskék között kialakult gyenge kohéziós erők, valamint az aerodinamika szempontjából kedvező sűrűségi tulajdonságok nagy tüdő depozíciót eredményeznek, amelyet számos tanulmány alátámaszt [23, 24]. Több, különböző méretű és tulajdonságú hatóanyag (pl.: albuterol-szulfát, antibiotikumok [37], immunoglobulin, influenza vírus elleni antigén) esetében alkalmazzák a technológiát, új beviteli kaput biztosítva a betegek számára. A bemutatott technológiával előállított TOBI®Podhaler™ nevű tobramicin tartalmú készítményt 2011-ben hozták forgalomba Magyarországon. Indikációja a cisztás fibrózisos betegek *Pseudomonas aeruginosa* okozta tüdő fertőzésének kezelése [23]. A TOBI®Podhaler™ a hatóanyagot kapszulákba csomagolva tartalmazza, amelyet egy kis méretű inhalátor segítségével alkalmaz a beteg (**9. ábra**).

6. Nanopórusos részecskék és nanopartikulumok alkalmazása

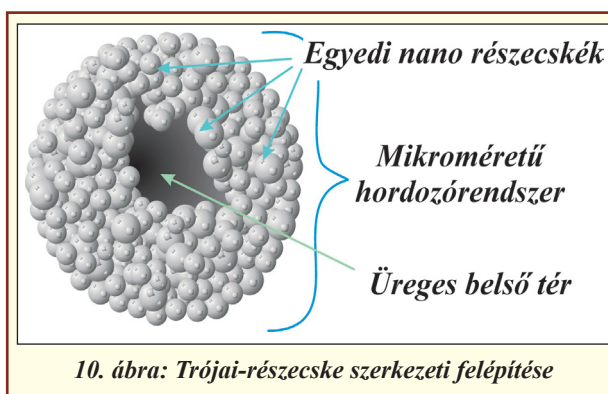
A nanorészecskék formulálása javítja a biohasznosíthatóságot, növeli a felszívódást, valamint nagy lehetőséget kínál a gyógyszerhordozó rendszerek tervezésében. A nanotechnológia alkalmazása minőségi ugrást jelent a meglevő gyógyszerek hatás optimalizálásában, valamint újabb készítmények formulálását teszi lehetővé a daganatos, a fertőzőes megbetegedések és a tuberkulózis terápiájában [38]. A nanorészecskék könnyen áthatolnak a barriereken, biztosítva ezzel ala-

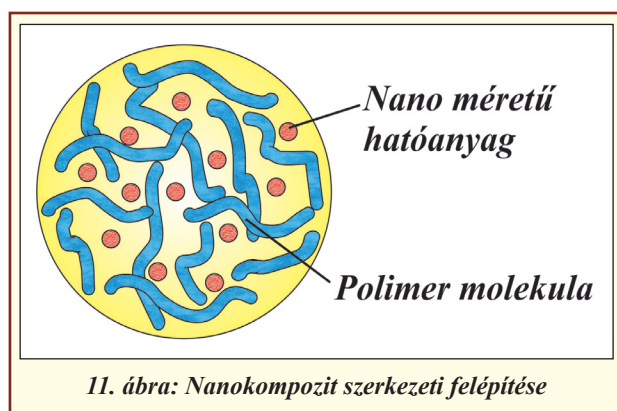


csony dózisú hatóanyagok eljutását a megfelelő szervekhez, szövetekhez. Számos előnyük ellenére csak a megfelelően formulált nanokészítmények fejtik ki az elvárt hatást. Inhalációs terápiában az egyedi nanoméretű szemcsék nehezen alkalmazhatóak, a Brown-mozgás miatt nem képesek a belégzési idő alatt megtapadni a tüdőfelszínen és kilégzésre kerülnek [39]. Továbbá a méretükből adódóan tárolás során könnyen elveszítik egyediségüket és aggregálódva már nem fejtik ki az elvárt hatást.

Az említett hátrányok kiküszöbölésére olyan technológiai megoldásokat fejlesztettek ki, amelyekkel a nanorészecskék könnyen irányíthatóak a légutakban és csökkenthető az alveoláris clearance miatt a tüdőfelszínről kikerült részecskék száma. A fejlesztések között szerepel módosított felületű szemcsék kialakítása is. Mukoadhezív segédanyagok (pl.: biodegradabilis poliszacharid kitozán) használatával jobban megtapadnak a részecskék a tüdő felületén, csökken a fagocitózis mértéke, lassabban eliminálódnak, amelyek biztosítják a hosszantartó hatást [40].

Új technológiai megoldásnak számít az úgynevezett „trójai-részecske” előállítása, amely egyedi szubmikronos hatóanyag tartalmú részecskékből felépülő, porózus mikrorészecskét jelent [41]. Trójai-részecskék közé tartoznak a porózus nanorészecske aggregátumok (PNAPs, *porous nanoparticle-aggregates*) [28], amelyek nagyméretű (akár 10 µm-es) szemcséi vékony





11. ábra: Nanokompozit szerkezeti felépítése

III. táblázat

Nanoszerkezetű DPI rendszerek

Hatóanyag	Indikáció	Formulálás típusok
dapson	Pneumocystis carinii pneumonia	liposzóma [27]
kalcitonin	hipokalcémia	nanokompozit [43]
rifampicin	tuberkulózis	trójai-részecske [28]
ciprofloxacín	cisztás fibrózis	liposzóma [29]

nanoszemcse-kéreggel körbevett üregből állnak (10. ábra). Az általában porlasztva szárítással előállított, nanorészecskék felületi felhalmozódása a magas Pe számra vezethető vissza.

Létrehozhatóak módosított hatóanyagleadású nanokompozitok, amelyekben a nano aggregátumokat polimerek kapcsolják össze [42]. A leggyakrabban nanorészecskék hordozására alkalmazott polimerek a PLGA (poli-laktát-ko-glikolsav), a kitozán, PEG (poli-etilén-glikol), a poloxamer (11. ábra). Biztonságosan alkalmazhatóak a pulmonális bevitel során, stabil szerkezettel rendelkeznek és a nano részecskék stabilizálását szolgálják. Yang és társai lazacból előállított kalcitonin tartalmú nanokompozitot formuláltak PLGA alkalmazásával [43].

További megoldás a nanorészecskék optimalizálása a liposzómális nanorendszerek kialakítása. A foszfolipid réteggel körbevett liposzómális hatóanyag-szemcsék elkerülik az alveoláris opszonizációt, így csökken a makrofág fagocitózis és tüdő tisztulási folyamata (clearance). Stabil szilárd halmazállapotú rendszerek állíthatók elő porlasztva és porlasztva-fagyaszttva szárítás alkalmazásával. Liposzómális nanorendszerekkel formuláltak kortikoszteroidokat, kemoterapeutikumokat és anti-tuberkulotikumokat (pl.: dapson) [27].

A fenti szerkezetek közös jellemzője, hogy mikrométeres átmérőjükből adódóan könnyebben kezelhetők, mint az egyedi nanorészecskék. Ugyancsak a nagy méretüknél fogva nem kebelezzik be a makrofágok és hosszabban tartó hatást biztosítanak a hordozó alapú formuláláshoz. Depozíció után rögtön szétesnek egyedi nanoméretű részecskékre és a szöveti folyadékba beoldódva fejtik ki hatásukat. A nano-típusú hordozó-rendszerekkel eltérő fizikai-kémiai tulajdonságokkal rendelkező hatóanyagok (pl. doxorubicin, szalbutamol, aszpirin, inzulin, rifampicin) juttathatóak be a tüdőbe (III. táblázat) [42].

Innovatív DPI készítmények gyakorlati és jövőbeli alkalmazása

Az új generációs készítmények között megtalálunk klinikai fázisban és már forgalomban lévőket is, amelyek mind aerodinamikai tulajdonságaikat, mind terápiás felhasználásukat tekintve felülmúlják az eddigiekben alkalmazott hordozó alapú inhalációs készítményeket (IV. táblázat).

A DPI-ok felhasználását tekintve még mindig a lokálisan kezelt asztma és a COPD az elsődleges indikáció. A kíméletes előállítási módszerekkel nagy molekulatömegű hatóanyagok, antitestek és antibiotikumok is alkalmazhatóak, utóbbiak lehetővé téve a pulmonális infekciók biztonságos és hatékony kezelését. Ezenfelül megvalósítható különböző betegségek

IV. táblázat

Néhány új generációs DPI készítmény bemutatása

Készítmény neve	Gyártó	Hatóanyag	Indikáció	Formulálási módszer	Forgalomba hozatal
TOBI®Podhaler™	Novartis	tobramicin	légúti infekció	pulmosphere	2011
Respire®	Bayer	ciprofloxacín	bakteriális fertőzés	pulmosphere	klinikai III. fázis
Exubera™	Pfizer	inzulin	II. típusú diabétesz mellitus	pulmosol	2007-ben kivonva
AFREZZA™	MannKid	inzulin	I., II. típusú diabétesz mellitus	technosphere	klinikai fázis
Pulmicort®Turbohaler®	Astra Zeneca	budezonid	asztma	szferoid	1993
Oxis®Turbohaler®	Astra Zeneca	formoterol	asztma	szferoid	1998
Symbicort®Turbohaler®	Astra Zeneca	formoterol, budezonid	asztma	szferoid	2002
Bricanyl®Turbohaler®	Astra Zeneca	terbutalin	asztma	szferoid	1994

(pl. diabetes mellitus) tüdön keresztüli szisztémás kezelésére is [13]. Folyamatban vannak olyan nanoszerkezetű hatóanyaghordozó rendszerek fejlesztése, amellyel célzott daganatterápia valósítható meg. Több kutatás is kezdődött, amely során mágnesezett vas-oxid részecskére (SPION, *superparamagnetic iron-oxide nanoparticles*) viszik fel a tumorellesztő (pl. epirubicin), majd külső mágnessel irányítják a részecskék kitapadását egy adott tüdőterületre [44]. Ugyanezen elv felhasználható kisebb tüdőszegmenseket vagy féloldali tüdőlebenyt érintő bakteriális fertőzés kezelésére is [45].

A klinikai fázisban lévő hatóanyagok biztató eredményeket mutatnak, amelyekkel a jövőben csökkenthetőek az alkalmazott dózisok és mérsékelhető a mellékhatás profil. A kedvezőbb compliance érdekében a gyógyszercelemek nagy hangsúlyt fektetnek a praktikus, könnyen alkalmazható inhalátorok fejlesztésére, amelyek speciális kialakításuknak köszönhetően a gyógyszer hatékonyságát is növelik.

Összegzés

A cikk rövid áttekintést ad a DPI rendszerek újabb formulálási stratégiáiról, amelyekkel lehetőség nyílik nagyobb hatékonyságú készítmények fejlesztésére. Az új típusú rendszerek nem tartalmazzak nagyméretű hordozókat (pl.: laktóz, mannit, trehalóz), a hatóanyag depozíciója így nagyobb a kívánt tüdőterületen, mint a felsőlégutakban. A jelenleg megvalósítható eljárások között szerepelnek már forgalomban lévő készítmények is, amelyek biztonságosan alkalmazhatóak a terápiában. Az új típusú porinhalációs készítmények alkalmazásával lehetőség nyílik tüdön keresztül eddigiekben nem alkalmazott gyógyszerek non-invazív bevitelére (pl.: inzulin, rifampicin). Emellett az eddigiekben alkalmazott gyógyszerek hatékonyságának fokozása és a mellékhatások mérséklése érhető el.

A Szegedi Tudományegyetem Gyógyszertechnológiai Intézetében is foglalkozunk olyan új eljárások és segédanyagok alkalmazásával, amelyek nagyobb helyi hatékonyságú DPI készítmény fejlesztését teszik lehetővé [46, 47, 48]. Kutatócsoportunk célul tűzte ki pulmonálisan alkalmazható nanorészecskék és porózus mikrorészecskék előállításának optimalizálását. Kooperációs partnereinkkel közösen végezzük termékeink formavizsgálatát és optimális aerodinamikai tulajdonsággal rendelkező készítmény előállítását.

A munka a Bolyai János kutatási ösztöndíj támogatásával valósult meg (2014-2017).

IRODALOM

1. Pomázi A. és mtsai.: *Gyógyszerészet* 53, 397-404 (2009).
2. Scheuch, G. et al.: Pulmonary drug delivery-Basics, applications and opportunities for small molecules and biopharmaceutics. Aulendorf, Germany: Editio Cantor Verlag, chapter 1, 46-54 (2007).
3. Jókay Á. és mtsai.: *Medicina Thoracalis* 68(1), 46-57 (2015).
4. Pomázi A. és mtsai.: *Gyógyszerészet* 58, 131-139 (2014).
5. Pilcer, G. et al.: *Int J Pharm* 392(1-2), 1-19 (2010).
6. Vehring, R.: *Pharm Res* 25(5), 999-1022 (2008).
7. Bürki K. et al.: *Int J Pharm* 408(1-2) 248-56 (2011).
8. Mohamed Ehab Ali et al.: *Eur J Pharm Biopharm* 87(3), 510-7 (2014).
9. Ambrus R. és mtsai.: *Gyógyszerészet* 50(5), 287-291 (2006).
10. Youngda Sun et al.: *Curr Pharm Design* 20, 349-368 (2014).
11. Hamishehkar, H. et al.: The role of carrier in dry powder inhaler. Recent Advances in Novel Drug Carrier System, InTech Open Access Publisher, 39-66 (2012).
12. Begat P. et al.: *Pharm Res* 21(10), 1826-1833 (2004).
13. Healy A.M., et al.: *Adv Drug Deliver Rev* 75, 32-52 (2014).
14. Telko M.J., et al.: *Respiratory Care* 50(9), 1209-1227, (2005).
15. Herke P.: *Medicina Thoracalis* 66(6), 340-345 (2013).
16. Tsong-Toh Yang.: *US Patent* 8, 172-173 (2012).
17. White S., et al.: *Diabetes Technology and Therapeutics* 7(6), 896-906 (2005).
18. Pfützner, A. et al.: *Expert Opin Drug Deliv* 2(6), 1097-1106 (2005).
19. Steckel, H. et al.: *Int J Pharm* 278(1), 187-195 (2004).
20. Rawat, A. et al.: *J Control Release* 128(3), 224-232 (2008).
21. Devender, S., Dhanda et al.: *J Control Release* 168(3), 239-50 (2013).
22. Yan Yang et al.: *Biomaterials* 30(10), 1947-1953 (2009).
23. Newhouse, M.T. et al.: *Chest* 124(1), 360-366 (2003).
24. Stass, H. et al.: Ciprofloxacin PulmoSphere® Inhalational Powder: a healthy volunteer study. American Thoracic Society International Conference, Toronto, Canada, 16-21 May (2008).
25. Dellamary, L.A. et al.: *Pharm Res* 17(2), 168-174 (2000).
26. Bot, A.I. et al.: *Pharm Res* 17(3), 275-83 (2000).
27. Chougule, M. et al.: *Pharm Sci Technol* 9(1), 47-53 (2008).
28. Sung, J.C. et al.: *Pharm Res* 26(8), 1847-1855 (2009).
29. Sweeney, L.G. et al.: *Int J Pharm* 305(1-2), 180-185 (2005).
30. Yang, M. et al.: *Eur J Pharm Sci* 47(1), 235-243 (2012).
31. Pomázi A. et al.: *J Drug Deliv Sci Technol* 24(4), 397-403 (2014).
32. Hoppentocht, M. et al.: *Adv Drug Deliver Rev* 75, 18-31 (2014).
33. Vanbever, R. et al.: *Pharm Res* 16(11), 1735-1742 (1999).
34. Min Jung Kwon et al.: *Int J Pharm* 333(1-2), 5-9 (2007).
35. Ungaro, F. et al.: *Eur J Pharm Sci* 28(5), 423-432 (2006).
36. Duddu, S.P. et al.: *Pharm Res* 19(5), 689-695 (2002).
37. Stass, H. et al.: *Clin Drug Invest* 33(6), 419-427 (2013).
38. Ambrus R. és mtsai.: *Gyógyszerészet* 52(4), 131-135 (2008).
39. Mansour, H.M. et al.: *Int J Nanomed* 4, 299-319 (2009).
40. Pison, U. et al.: *Eur J Pharmacol* 533(1-3), 341-350 (2006).
41. Anton, N. et al.: *Pharmaceutics* 4(1), 1-25 (2012).
42. Muralidharan, P. et al.: *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* 11(5), 1189-1199 (2015).
43. Yue Yang et al.: *Int J Pharm* 434(1-2), 49-58 (2012).
44. Lübke, A.S. et al.: *Cancer Res* 56(20), 4686-4693 (1996).
45. Tewes, F. et al.: *Eur J Pharm Biopharm* 86(1), 98-104 (2014).
46. Ambrus R. et al.: *Pharmazie* 66, 549-550 (2011).
47. Pomázi A. et al.: *J Pharm Biomed Anal* 56, 183-190 (2011).
48. Pomázi A. et al.: *European Polymer Journal* 49, 2518-2527 (2013).

CHVATAL, A., BENKE, E., SZABÓ-RÉVÉSZ, P., AMBRUS, R.: **New strategies of DPI formulations**

In the last decades developing of DPIs (dry powder inhalers) can be seen because of their stability, easy of use and low production costs. A lot of product is available in the market for the local treatment of asthma, COPD (chronic obstructive

pulmonary diseases) and pulmonary infections. Products have traditionally comprised a formulation of micronised active ingredient mixed with a bigger carrier excipient (lactose monohydrate, mannitol, trehalose. ect.). By the inhalation the detached drug reaches the lower airways, while the carrier deposits in the upper airways. The main drawback of this formulation is that the drug remains on the surface of the carrier and get cleared from the body, without any required effect.

This article gives a brief overview of the new carrier-free formulation strategies, which increase the aerodynamic behavior of the particles to reach the lower airways and to reduce the upper deposition. The feasible methods contain safe products already available in the markets and formulations in clinical phase. The new formulations offer the possibility of targeting new drugs (proteins, peptides, chemotherapeutics, ect.) via the pulmonary tract, for both local and systematic treatment.

Szegedi Tudományegyetem Gyógyszertechnológiai Intézet, Szeged, Eötvös u. 6. – 6720
